

ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER PULMONAR

CURRENT TREATMENT IN LUNG CANCER

DR. JOSÉ MIGUEL CLAVERO R. (1)

1. Unidad de Cirugía de Tórax. Departamento de Cirugía. Clínica Las Condes.

Email: drclavero@gmail.com

RESUMEN

El cáncer pulmonar es actualmente la primera causa de muerte por cáncer en el mundo. Su incidencia en Chile también ha aumentado en forma progresiva, lo que sumado a la alta tasa de tabaquismo en nuestro país hacen prever que se convertirá en un grave problema de salud pública en los próximos años.

El principal factor de riesgo es el cigarrillo, por lo que deben realizarse los máximos esfuerzos para desincentivar su consumo, la exposición a arsénico parece ser un importante factor en el Norte del país. Se han descrito múltiples alteraciones genéticas que interactuarían con los carcinógenos del cigarrillo y cierta predisposición familiar para el desarrollo de cáncer pulmonar.

Este cáncer tiene una alta letalidad con una supervivencia global de 16% a cinco años. Los síntomas son inespecíficos, por lo que el diagnóstico es generalmente tardío. El cáncer pulmonar se divide en Cáncer Pulmonar de Células Pequeñas (CPCP) que representa el 10-15% y el Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas (CPCNP) que representa el 85-90%. El CPCP es agresivo, con metástasis precoces, siendo el tratamiento de elección Quimioterapia. El CPCNP consta de varios tipos histológicos, siendo el más frecuente el Adenocarcinoma, en este sub-tipo se han descrito mutaciones con factor pronóstico (EGFR, KRAS, ALK), lo que ha motivado la revisión de su clasificación y estudio histopatológico incorporando en forma estándar el estudio molecular.

Se han producido avances en el diagnóstico y etapificación con la incorporación del EBUS, EUS y PET/CT y adopción de la 7ª Clasificación TNM de la IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), más exacta y con mejor correlación con el pronóstico por etapas. Se ha mostrado recientemente que el diagnóstico precoz mediante TAC de tórax de baja dosis logra una reducción en la mortalidad por cáncer pulmonar.

Dentro del tratamiento, los avances en cirugía mínimamente invasiva permiten realizar actualmente lobectomías por videotoracoscopia con resultados oncológicos absolutamente equivalentes a la cirugía abierta, pero con menores complicaciones, hospitalizaciones más cortas y reincorporación laboral precoz. Se está evaluando además el uso de resecciones sub-lobares en etapas iniciales.

En radioterapia la incorporación de la intensidad modulada ha permitido lograr mejores resultados en supervivencia y control local. Se están estudiando con promisorios resultados nuevas técnicas como la planificación con PET/CT y el uso de radioterapia estereotáctica del cuerpo (SBRT).

En quimioterapia se han incorporado nuevas drogas con mayor efectividad y menor perfil de toxicidad. Sin embargo el explosivo desarrollo de la biología molecular que ha permitido el desarrollo de la terapia personalizada representa el mayor avance en oncología médica de los últimos años. La identificación de mutaciones con factor pronóstico como EGFR y ALK, y el desarrollo de moléculas que actúan en forma específica sobre los productos de los genes mutados, con excelente respuesta y escasa toxicidad, han revolucionado nuestra visión de la quimioterapia. La terapia personalizada de acuerdo a las mutaciones del tumor de cada paciente representa uno de los mayores avances en el tratamiento del cáncer pulmonar y sin duda será un campo de gran desarrollo en los próximos años.

Pese a la letalidad de esta neoplasia y el aumento de su incidencia a nivel mundial, los avances que se describen en el presente artículo permiten vislumbrar un mejor futuro para los pacientes con cáncer pulmonar.

Palabras clave: Cáncer pulmonar, etapificación, clasificación TNM, tamizaje, cirugía, videotoracoscopia, radioterapia, quimioterapia, terapia blanco, terapia molecular.

SUMMARY

Lung cancer is the leading cause of cancer death worldwide, and its incidence has increased steadily in Chile. Smoking is the main risk factor for lung cancer, while arsenic exposure appears to be important in the North of Chile. Multiple genetic alterations that interact with cigarette carcinogens have been described as well as a family predisposition for the development of lung cancer. Our country has the highest rate of cigarette smoking in Latin-America. Therefore it is expected that lung cancer will become a serious public health problem in upcoming years.

Lung Cancer has poor outcomes, with an overall five-year survival of only 16%. Symptoms are non-specific and occur late in the course of disease, therefore a diagnosis is usually made in advanced stages. Lung cancer is divided into Small Cell Lung Cancer (SCLC), representing the 10-15% of cases, and Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) accounting for 85-90%. SCLC is aggressive, with early metastasis, and its treatment of choice is Chemotherapy. NSCLC includes several histologic subtypes, the most frequent being Adenocarcinoma. Activating mutations like EGFR and ALK has been recently described in Lung cancer, most commonly in Adenocarcinomas, leading to the revision of its classification incorporating molecular study as standard of care.

There have been advances in diagnosis and staging of Lung Cancer mainly due to the addition of EBUS and PET / CT and adoption of the 7th TNM classification, which is more accurate and has better correlation with the prognosis by stages. Screening with Chest CT has recently proven to reduce lung cancer mortality and could be included in clinical practice.

Great advances have taken place in treatment of Lung cancer. The development of minimally invasive surgery results in equivalent oncologic outcomes with VATS lobectomy, but with fewer complications, shorter hospital stay and earlier return to work. The use of sub-lobar resection in early stages is under study, allowing the sparing of lung tissue for further treatments.

In Radiotherapy the introduction of Intensity modulated Radiotherapy (IMRT) has obtained better results in survival and local control. Other techniques under study with promising results are PET / CT planning radiotherapy and stereotactic body radiotherapy (SBRT).

New chemotherapeutic agents with higher effectiveness and lower toxicity were introduced in the last years, but the explosive development of molecular biology, which allowed the development of Personalized Therapy, has been the greatest

achievement in chemotherapy in the last decade. The discovery of activating mutations in different genes, such as EGFR and ALK, and new drugs which target those mutations with excellent response and low toxicity have renewed our view of chemotherapy. Personalized therapy is the greatest achievement in the treatment of advanced lung cancer, and represents an exciting and promising investigation field for the upcoming years.

Despite the raising incidence and lethality of this tumor, the advances in different fields described in this article allow us to foresee a better future for lung cancer patients.

Key words: Lung cancer, staging, TNM classification, lung cancer screening, lung cancer surgery, thoracoscopy, video-assisted thoracoscopic surgery, radiotherapy, chemotherapy, Molecular targeted therapy.

INTRODUCCIÓN

El número de cánceres ha ido aumentando progresivamente en el mundo. Se estima que la probabilidad de desarrollar un cáncer es actualmente de 1 cada 2 hombres y 1 cada 3 mujeres.

El cáncer pulmonar es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, tanto en hombres como mujeres, causando más de 1.3 millones de muertes al año (1). En Estados Unidos se estima que en 2013 habrá 228190 nuevos casos de cáncer pulmonar, correspondiendo al 14% de todos los nuevos cánceres diagnosticados en ese país (Figura 1). La posibilidad de desarrollar un cáncer pulmonar en el transcurso de la vida se estima en 1 cada 13 hombres y 1 cada 16 mujeres (1). En ese país el cáncer pulmonar representa además la primera causa de muerte por cáncer tanto en hombres como mujeres, estimándose para 2013, 159.480 muertes por esta causa, lo que representa el 27% de todas las muertes por cáncer. Esto significa que se producen anualmente más muertes por cáncer pulmonar que las producidas por los cánceres de mama, próstata, colon y recto reunidas (1).

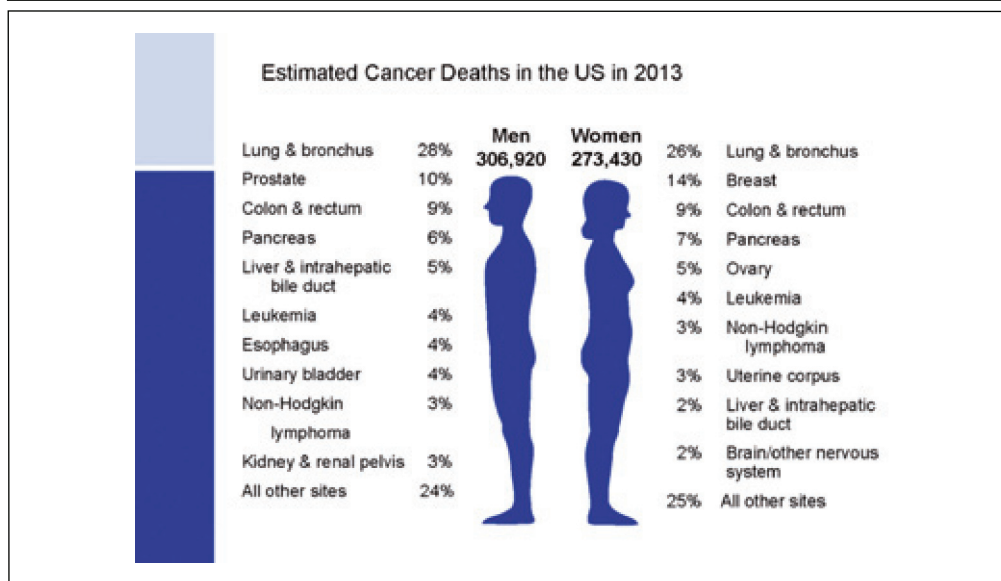
El dramático aumento en la incidencia de cáncer pulmonar de los últimos 100 años, se correlaciona estrechamente con el aumento del consumo y comercialización de tabaco y a la producción masiva de cigarrillos en el mismo período (2). Esta relación es evidente hoy en día, pero recién en 1939 se publicó el primer artículo en que asoció el tabaco con el cáncer pulmonar (3) y sólo en 1964 en el informe del *Surgeon General of the Public Health Service*, se estableció claramente que el consumo de cigarrillos era la principal causa de desarrollo de cáncer pulmonar (4). Además del mayor consumo de cigarrillos, se ha producido un importante aumento de la expectativa de vida en el último siglo. Los individuos viven más y se ven expuestos por mayor tiempo a carcinógenos como el humo de cigarrillo, lo que también explica el aumento del número de casos de cáncer pulmonar observado en las últimas décadas.

Las muertes por cáncer pulmonar han aumentado en forma progresiva

en la mayoría de los países del mundo. Sólo en muy pocos países desarrollados, como por ejemplo Estados Unidos, se alcanzó un *plateau* en la década de los 90 y posteriormente comenzaron lentamente a disminuir a razón de 1 a 3% al año (1). Esa reducción sólo se logró con la adopción de severas políticas anti-tabaco, que lograron los cambios socio-

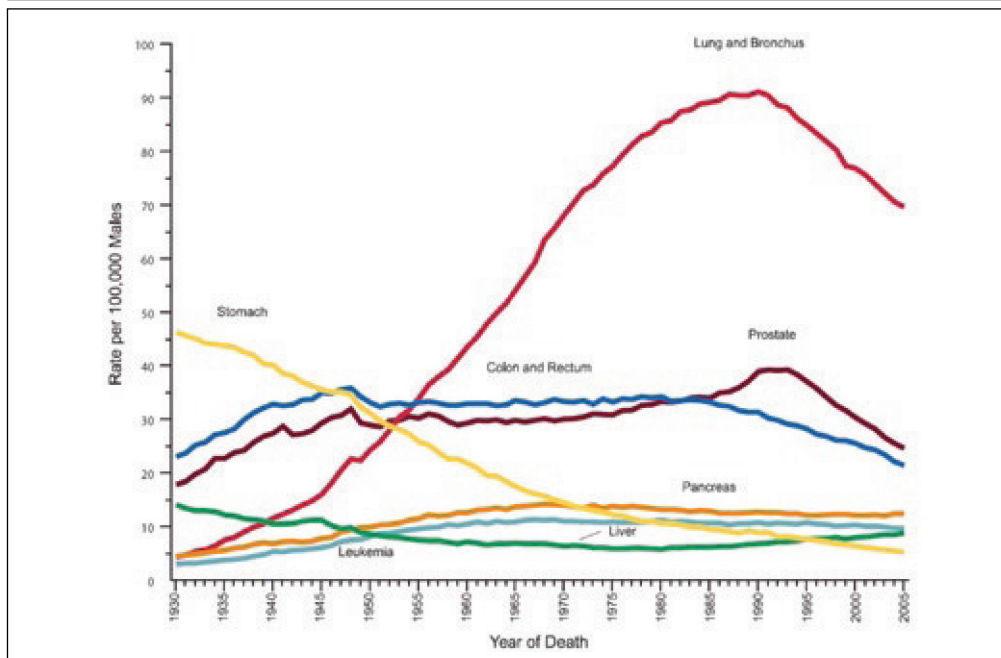
culturales necesarios para disminuir el consumo de cigarrillo (Figura 2). En Chile la esperanza de vida también ha aumentado de manera constante en las últimas décadas, siendo en promedio en 2012 de 79,1 años. Los cánceres también han aumentado progresivamente, representando actualmente la segunda causa de muerte después de las muertes de

FIGURA 1. CAUSAS DE MUERTE POR CÁNCER (EE.UU. 2013)



Cancer Statistics 2012, American Cancer Society

FIGURA 2. TASA DE MORTALIDAD POR CÁNCER EN HOMBRES (EE.UU. 1930-2006)



Cancer Statistics 2009. CA Cancer J Clin 2009;59:225-249.

origen cardiovascular (Figura 3). Y en las regiones de Arica y Parinacota, Iquique, Antofagasta y Aisén el cáncer es la primera causa de muerte (5). Este aumento en la tasa de muerte por cáncer se debe en parte al envejecimiento de la población, pero también a un extraordinario aumento de los factores de riesgo de cáncer. En Chile aproximadamente el 30% de la población es obesa, 70% es sedentaria y 80% tiene una dieta inadecuada (6). El 40.6% de la población general fuma, 47.8% de los jóvenes al terminar el colegio también fuma y un 25.7% de los escolares en 8° Básico también lo hace en forma regular, lo que representa el mayor consumo de cigarrillos de América Latina (6, 7).

Esta altísima tasa de tabaquismo asociada a la mayor expectativa de vida son probablemente los principales responsables del notable incremento de los casos de cáncer pulmonar observado en los últimos años en nuestro país.

El cáncer pulmonar es el segundo cáncer más frecuente en Chile, luego del cáncer gástrico, su incidencia ha aumentado constantemente en las últimas décadas correspondiendo actualmente a la segunda neoplasia maligna más frecuente en varones y la tercera en mujeres (Figura 4).

FIGURA 3. DEFUNCIONES SEGÚN GRUPO DE CASUSAS EN CHILE 1960-2009 (MINSAL 2012)

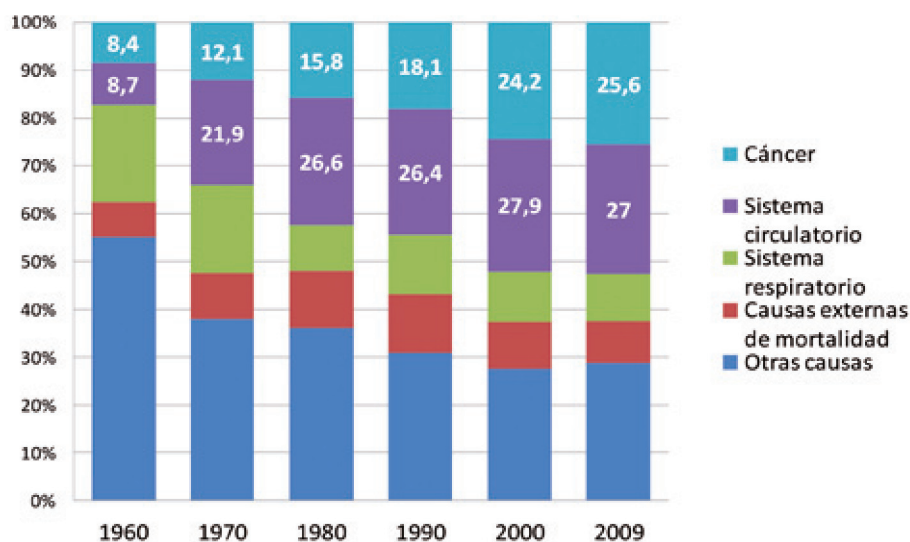
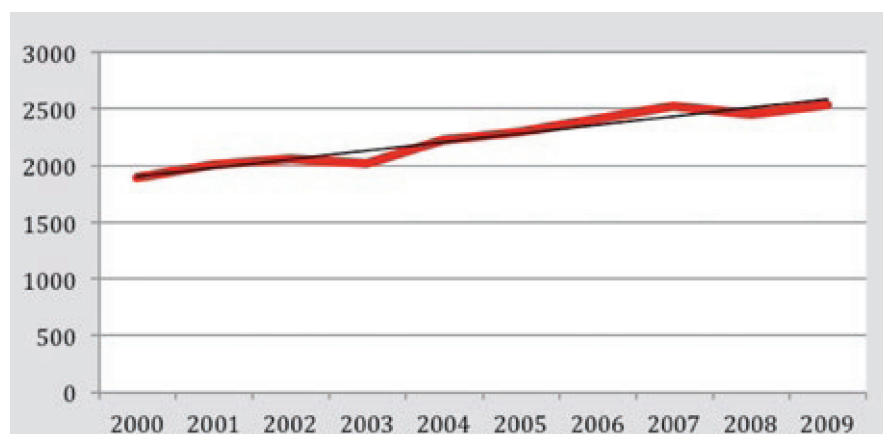


FIGURA 4. MUERTES POR CÁNCER PULMONAR EN CHILE



La tasa de mortalidad por cáncer de pulmón en 2009 fue de 15,0 / 100.000 habitantes en hombres y 11,1 en las mujeres. Existiendo importantes diferencias entre las regiones del país. Antofagasta tiene la tasa más alta (62,5 / 100.000 habitantes en hombres y 21,6 en mujeres), probablemente debido a la contaminación del agua y suelo especialmente con arsénico (5).

El aumento progresivo de la tasa de mortalidad por cáncer pulmonar y la letalidad de este cáncer significará que en los próximos años sea uno de los cánceres de mayor relevancia del punto de vista de salud pública en Chile. Se estima que en 2013 habrá más de 3000 nuevos casos y 2550 muertes por cáncer pulmonar en Chile. Lo que significará enormes costos en salud y años de vida potencialmente perdidos por esta patología.

FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER PULMONAR

El 85% de los cánceres pulmonares se observa en fumadores, siendo el consumo de cigarrillos el principal factor de riesgo del cáncer pulmonar. El riesgo aumenta con la cantidad y duración del tabaquismo, y tiene una latencia de 15 a 20 años en relación al consumo de cigarrillos (Figura 5). Todos los tipos de consumo de tabaco además del cigarrillo son factores de riesgo, incluyendo puros, pipa, pipas de agua, entre otros (8, 9).

En Europa y Norteamérica la exposición a radón, gas liberado del suelo y materiales de construcción, representaría la segunda causa más importante de desarrollo de cáncer pulmonar (10). Otros factores de riesgo son la exposición a humo de cigarrillo (fumador pasivo), asbestos

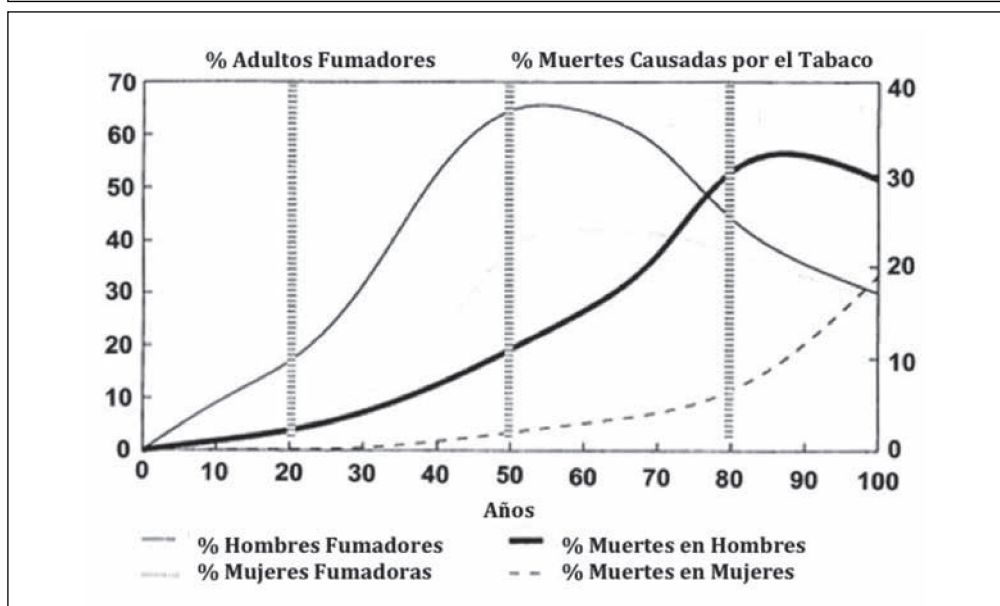
(especialmente en fumadores), algunos metales como arsénico, cromo y cadmio, algunos productos orgánicos, radiación, contaminación ambiental, humo proveniente de la combustión de diesel, y pinturas (2, 11). Algunas exposiciones ocupacionales también han mostrado aumentar la incidencia de cáncer pulmonar, como: fabricación de caucho, pavimentos, techumbres y limpieza de chimeneas (11) (Tabla 1).

TABLA 1. CARCINÓGENOS PULMONARES

Humo de cigarrillo	Gas Mostaza
Radón	Insecticidas
Arsénico	Humo de escapes diesel
Asbestos	Hollín
Berilio	Alquitrán
Cadmio	Hidrocarburos policíclicos
Plomo	aromáticos
Níquel	Cloro metil éter
Cromo	Fibras cerámicas
Polvo de óxido de fierro	Aceites Minerales
Radiación Gamma	Vinyl chloride
Radiaciones ionizantes (Rayos X)	Aserrín

Adaptado de. International Agency for Research on Cancer. Carcinogen identification and evaluation. <http://www.iarc.fr/> (Nov 21, 2001).

FIGURA 5. RELACIÓN TEMPORAL ENTRE TABAQUISMO Y MUERTES RELACIONADAS AL TABACO



Adaptado de Lopez AD, Collishaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tobacco Control* 1994;3:242-7.

Entre las enfermedades con mayor riesgo de desarrollar cáncer pulmonar están los cánceres de cabeza y cuello, también relacionados con el consumo de tabaco en que el riesgo de desarrollar un cáncer pulmonar es aproximadamente 4 veces mayor que la población general (12). Varias enfermedades pulmonares confieren un mayor riesgo de desarrollar cáncer pulmonar. Especialmente relevante es el EPOC, que tiene un reconocido riesgo de desarrollar cáncer pulmonar, otras enfermedades pulmonares son los pacientes con secuelas de Tuberculosis y los pacientes con Silicosis (10 y 11).

ALTERACIONES GENÉTICAS Y CÁNCER PULMONAR

A pesar del efecto carcinogénico del tabaco, muchos fumadores no desarrollan cáncer pulmonar y un porcentaje de personas que nunca ha fumado, sí lo hacen.

Esto traduce la existencia de complejas interacciones entre carcinógenos ambientales y factores genéticos, las que se han ido esclareciendo lentamente, evidenciado un efecto sinérgico y no simplemente aditivo, en el desarrollo del cáncer pulmonar.

Algunos de los factores genéticos involucrados en el desarrollo del cáncer pulmonar se relacionan con la capacidad de eliminar o detoxificar en forma eficiente los diferentes carcinógenos y de la capacidad de reparar el ADN. Polimorfismos en las enzimas de Fase I (activantes) y en las de Fase II (detoxificantes) pueden aumentar o disminuir la capacidad carcinogénica de los derivados del tabaco (13, 14). De manera similar, polimorfismos de genes que participan en el control del ciclo celular como CCND1, TP53, P21 y P73, aumentan el riesgo de desarrollar cáncer pulmonar en fumadores. Sin embargo, existe gran variabilidad en el riesgo relativo de estas alteraciones genéticas dependiendo de la carga tabáquica, factores raciales y étnicos (13). Las alteraciones genéticas más estudiadas en los últimos años son las mutaciones en p53, KRAS y EGFR, así como la traslocación EML4-ALK y alteraciones en ROS1 (15, 16). Estas alteraciones genéticas tienen un importante valor como predictores de la respuesta de la terapia personalizada del cáncer pulmonar y serán discutidas con mayor detalle más adelante.

Se ha establecido claramente además, que existe una mayor incidencia de cáncer pulmonar en grupos familiares (*clustering*). Estudios poblacionales realizados en Estados Unidos, Suecia e Islandia, así como un metanálisis han mostrado mayor riesgo de cáncer pulmonar cuando un familiar ha tenido esta neoplasia, especialmente entre los fumadores. El riesgo era mayor mientras más miembros de una familia habían tenido cáncer pulmonar (17).

Todas las alteraciones moleculares y genéticas descritas, sus interacciones y especialmente su relación con el consumo de cigarrillo son extremadamente complejas.

El mayor conocimiento de ellas permitirá identificar individuos con mayor riesgo de desarrollar cáncer pulmonar, previniendo su exposición a carcinógenos y realizando programas de tamizaje específicos. Sin embargo

hasta el momento el consumo de cigarrillo continúa siendo el principal factor de riesgo prevenible.

CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER PULMONAR

El cáncer pulmonar se divide en **células pequeñas (CPCP)** que representa entre el 10 y el 15% del total y el **cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP)** que representa el 85 a 90% restante (18).

1. El CPCP, o cáncer pulmonar de células de avena, se relaciona también al consumo de cigarrillo. Se presenta generalmente en etapas avanzadas; aproximadamente dos tercios de los pacientes con CPCP tienen metástasis a distancia y el otro tercio compromiso nodal extenso en el hilio pulmonar, mediastino o supraclavicular, lo que determina su mal pronóstico general (19). Dependiendo de su extensión se clasifica generalmente como Enfermedad Extendida o Localizada (20). Aunque la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer Pulmonar (IASLC) recomienda utilizar la clasificación TNM (19).

Este comportamiento agresivo del CPCP con metástasis tempranas determina su escasa sobrevida a largo plazo, que en promedio es de 10% a cinco años (21). Sólo ocasionalmente, en tumores pequeños sin compromiso nodal ni metastásico puede considerarse la Cirugía. En estos pacientes con enfermedad localizada la sobrevida puede alcanzar 14% a cinco años (22, 23). El tratamiento estándar del CPCP es quimioterapia más radioterapia torácica en las zonas comprometidas (24, 25). El esquema de quimioterapia más utilizado es Etopósido – Cisplatino. Con este esquema se obtienen respuestas en el 50-80% de los pacientes. Sin embargo la recurrencia es frecuente y la sobrevida prolongada escasa (21, 28, 29). Dado el compromiso frecuente y precoz del SNC se recomienda la Radiación craneana profiláctica, la que disminuye la recurrencia en el SNC y aumenta la sobrevida en pacientes que han tenido una buena respuesta a la quimioterapia (30, 31).

2. El Cáncer Pulmonar No Células Pequeñas es el tipo más frecuente de cáncer pulmonar. Es también un tumor agresivo con una sobrevida global de aproximadamente 16% a 5 años. La sobrevida depende de la etapa al diagnóstico, siendo en general entre 60 y 80% a cinco años en etapa I, 55-60% en etapa II, 20 a 40% en etapas III y 0 a 5% en etapa IV (32). Lamentablemente cerca del 50% de los pacientes presenta metástasis al momento del diagnóstico, 20-30% tiene una enfermedad localmente avanzada y solo un 25% se presenta en etapas iniciales (32). Los principales tipos histológicos son el Adenocarcinoma (40%), el carcinoma escamoso (25%) y el de células grandes (10%), los que presentan cierta variabilidad en su comportamiento y pronóstico (18). La clasificación completa del cáncer pulmonar se presenta en la Tabla 2.

En los últimos años se ha observado un aumento progresivo en la frecuencia de Adenocarcinomas. En este sub grupo histológico se han producido los avances más importantes en el diagnóstico y tratamiento del CPCNP de los últimos años. La identificación de las mutaciones del gen del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) y la

TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE LOS TUMORES PULMONARES

Tumores Epiteliales Malignos:
-Carcinoma Escamoso -Carcinoma de células pequeñas -Adenocarcinoma -Carcinoma de células grandes -Carcinoma Adenoescamoso -Carcinoma Sarcomatoso -Tumor Carcinoide -Tumor de células de glándulas salivales
Tumores Mesenquimáticos
Lesiones pre-neoplásicas
Tumores Benignos:
-Papilomas -Adenomas
Tumores Linfoproliferativos
Tumores Misceláneos
Tumores Metastásicos

Adaptado de Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (Eds): *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. IARC Press: Lyon 2004.

determinación de su valor pronóstico para el tratamiento con inhibidores de Tirocin-kinasa, dio inicio a la terapia personalizada en cáncer pulmonar, produciendo una verdadera revolución en esta área donde se concentra actualmente gran parte de la investigación en oncología torácica (33-36).

La IASLC ha establecido una nueva clasificación para los Adenocarcinomas (37), en que se incluyen los términos de carcinoma in situ y mínimamente invasor (antes denominados Bronquioloalveolares), diferenciándolos de los adenocarcinomas invasores dado su mejor pronóstico y nuevas alternativas de tratamiento (38). La IASLC establece además la manera de procesar y analizar las diferentes muestras histológicas y citológicas. Se enfatiza limitar el número de tinciones Inmunohistoquímicas para poder disponer de la mayor cantidad de tejido para el estudio genético (37). El estudio molecular para determinación de las mutaciones de EGFR y traslocación de ALK-ML4 es considerado hoy en día un componente estándar del estudio anatómo-patológico de estos tumores por sus implicancias pronósticas y terapéuticas, debiendo realizarse en todo paciente con Adenocarcinoma y en tumores mixtos con componente de Adenocarcinoma (39).

ETAPIFICACIÓN

Al igual que en la mayoría de los tumores, el cáncer pulmonar se etapifica mediante el sistema de TNM. En 2010 se adoptó la 7ª edición de la Clasificación TNM de Cáncer Pulmonar desarrollada por la IASLC (32). A diferencia de la 6ª edición, estudio retrospectivo de 3753 pacientes, principalmente quirúrgicos, con 73% de los pacientes de un sólo centro (40). La 7ª edición incorporó en forma prospectiva pacientes de múltiples centros de Europa, Norteamérica, Australia y Asia; incluyendo casos quirúrgicos, tratados con quimioterapia, radioterapia o manejo médico. Incluyó 67,725 pacientes con CPNCP y 13,290 con CPCP (32, 41-46).

Dentro de los cambios más relevantes de esta clasificación se estableció como factor pronóstico independiente el tamaño del tumor (T) debido a las diferencias en sobrevida entre tumores menores de 2 cms, y los de 2-3, 3-5, 5-7 y mayores de 7 cms. Los nódulos sincrónicos ipsilaterales, fueron clasificados en una etapa menor que en la clasificación anterior. El derrame pleural neoplásico cuya sobrevida era similar a la enfermedad metastásica se incorporó dentro de un nuevo grupo: M1a (44).

No se realizaron cambios a la clasificación de los linfonodos (N) manteniéndose N1 para los linfonodos intrapulmonares e hiliares, N2 para linfonodos mediastínicos ipsilaterales y N3 para linfonodos mediastínicos contralaterales. Pese a lo anterior se unificaron los mapas de linfonodos utilizados en Japón, Norteamérica y Europa lo que permitirá unificar criterios para estudios posteriores (43).

En las Tablas 3 y 4 muestran los principales cambios y la 7ª Clasificación TNM del Cáncer Pulmonar.

TABLA 3. PRINCIPALES CAMBIOS DE LA 7ª CLASIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER PULMONAR

T1: ≤ 2 cm	T1a
T1: > 2 - ≤ 3 cm	T1b
T2: > 3 - ≤ 5 cm	T2a
T2: > 5 - ≤ 7 cm	T2b
T2: > 7 cm	T3
Nódulos mismo lóbulo (T4)	T3
Nódulos otro lóbulo ipsilateral (M1)	T4
Diseminación Pleural (T4)	M1a
Metástasis Intratorácicas (M1)	M1a
Metástasis Extratorácicas (M1)	M1b

Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al.: *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours*. *J. Thorac Oncol* 2:706-14, 2007.

TABLA 4. 7ª CLASIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER PULMONAR

Sixth Edition T/M Descriptor (cm)	Seventh Edition T/M	N0	N1	N2	N3
T1 (≤ 2)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 ($> 2 - 3$)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (≤ 5)	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 ($> 5 - 7$)	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2 (> 7)	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 invasion	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (same lobe nodules)	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (extension)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1 (ipsilateral lung)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (pleural effusion)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (contralateral lung)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (distant)	M1b	IV	IV	IV	IV

Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al.: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J. Thorac Oncol* 2:706-14, 2007.

SÍNTOMAS Y SIGNOS

Los síntomas y signos son inespecíficos y traducen generalmente una enfermedad avanzada. Pueden ser ocasionados por el tumor como tos, hemoptisis, sibilancias localizadas, neumonías o bronquitis recurrente (post obstructiva). Por extensión intratorácica del tumor: dolor torácico, disfagia, síndrome de vena cava superior y disnea. Por compromiso metastásico: dolor óseo, baja de peso y síntomas neurológicos. O por compromiso general debido al cáncer: caquexia, fatigabilidad o debilidad muscular. Los síntomas más frecuentes incluyen tos, baja de peso, disnea, dolor torácico, hemoptisis, dolor óseo y disfonía (47-49). Tabla 5.

DIAGNÓSTICO:

El tratamiento del CPNPC depende de su tipo histológico, etapa y estado funcional del paciente. El estudio de los pacientes con sospecha de cáncer pulmonar está dirigido a confirmar el diagnóstico histológico (incluyendo tejido para estudio molecular), efectuar la etapificación del paciente y evaluar la reserva cardio-respiratoria, este estudio se realiza generalmente en forma paralela (50).

Como se verá a continuación, básicamente el tratamiento del CPNPC en etapas precoces (I y II) es quirúrgico, en etapa III multimodal y en etapa IV quimioterapia (51). Por lo tanto uno de los primeros aspectos a dilucidar es determinar la presencia o ausencia de lesiones a distancia (etapa IV), siendo las metástasis más frecuentes a cerebro, hueso, hígado, glándulas suprarrenales y pulmón (47, 48, 50). De no existir metástasis el segundo aspecto más importante es determinar

TABLA 5. SIGNOS Y SÍNTOMAS DEL CÁNCER PULMONAR

Síntoma	% pacientes
Tos	45-74%
Baja de Peso	46-68%
Disnea	37-58%
Dolor Torácico	27-49%
Hemoptisis	28%
Dolor Óseo	20%
Disfonía	8-18%

Adaptado de Hyde, L, Hyde, Cl. *Chest* 1974; 65:299-306

la presencia de compromiso nodal mediastínico, que determina una etapa III (51, 52).

Ante la sospecha de un CPNPC el estudio comienza mediante el diagnóstico por imágenes: Radiografía y especialmente TAC de Tórax. El TAC de tórax permite una buena evaluación inicial del tumor (T), determinar la presencia de nódulos en otros lóbulos (T3, T4 o M1b), la presencia de derrame pleural (M1a) y orientar al compromiso nodal mediastínico (N2-N3), pero no es suficiente para una etapificación completa del paciente (50, 52).

La etapificación se inicia con métodos no invasivos, idealmente con PET/CT y RNM de cerebro, que permiten detectar 10-15% más lesiones a distancia y 3% más lesiones cerebrales que el TAC de tórax y de cerebro (53, 54), representando el *gold estándar* actual en la etapificación del CPNPC.

En caso de sospecha de metástasis una biopsia quirúrgica o punción biopsia bajo TAC o ECO, permite confirmar histológicamente un CPNPC, certificar una etapa IV y por lo tanto determinar que el tratamiento apropiado es quimioterapia.

Para la etapificación del mediastino, el rendimiento del TAC es sólo de 75-80%, con 20-40% de falsos negativos y 18-23% falsos positivos (50). En cambio el PET/CT tiene una sensibilidad de 90%, una Especificidad de 81%, un valor predictivo negativo mayor a 95%, pero un valor predictivo positivo menor a 85% (53). Por lo tanto un PET/CT que no demuestra compromiso del mediastino permite proceder directamente a una cirugía oncológica. Por el contrario un PET/CT que sí demuestra lesiones hipermetabólicas en mediastino requiere confirmación histológica para certificar una etapa III, lo que se puede realizar mediante EBUS (Broncoscopia con Ultrasonido), EUS (Endoscopia con Ultrasonido), Mediastinoscopia, Mediastinotomía o Videotoracoscopia (55, 56).

Especial mención merece la incorporación del EBUS en la etapificación del CPNPC. Este fibrobroncoscopio dispone de un ECO-doppler y permite realizar biopsias por punción transbronquial, bajo visión ecográfica en tiempo real, tanto del tumor como de los linfonodos hiliares y mediastínicos. Permite realizar una etapificación exacta y menos invasiva, especialmente asociado al EUS, con una sensibilidad de 95%, especificidad de 100%, VPP 100% y VPN de 95% (55-57).

DETECCIÓN PRECOZ

La gran mayoría de los CPNPC tiene una etapa pre-clínica prolongada, en que podrían utilizarse exámenes de tamizaje. Hasta el momento ningún bio-marcador ha demostrado utilidad (58). Sin embargo mediante exámenes radiológicos es posible detectar cánceres en etapas tempranas en la forma de nódulos pulmonares. Se han diferenciado en los últimos años diferentes tipos de nódulos que se relacionan con el tipo histológico y grado de invasión: sólidos, en vidrio esmerilado y mixto (59, 60).

El crecimiento de los nódulos pulmonares es lento (tiempo de duplicación de 150 a 900 días), lo que sugería que podría utilizarse la radiografía para la detección precoz de cáncer pulmonar. Sin embargo los estudios de tamizaje mediante radiografía de tórax realizados en la década del 50 y 60 no demostraron una disminución en la mortalidad por cáncer pulmonar (61).

Estudios realizados en la década de los 90 sugirieron que el TAC de tórax sería útil para la detección precoz de cáncer pulmonar. Entre ellos,

el *Anti-Lung Cancer Association Project* en Japón, permitió pesquisar 11.5% cánceres versus 3.4% con radiografía, el 71% de los tumores correspondían a etapas tempranas (62). En Estados Unidos el *Early Lung Cancer Action Project*, pesquisó 2.7% de cánceres pulmonares, de los cuales 85% correspondía a etapa I (63).

Recientemente el *National Lung Screening Trial* permitió mostrar claramente que el tamizaje con TAC de tórax de baja dosis es útil para la detección precoz de cáncer pulmonar. Este estudio multicéntrico incluyó a 53454 individuos mayores de 55 años con gran carga tabáquica (más de 30 paquetes/año); obteniendo una reducción en la mortalidad por cáncer pulmonar de 20% en los individuos seguidos con TAC de Tórax en relación a los seguidos con radiografía de tórax (64).

Sin embargo, hay varios aspectos relacionados al costo de estos programas, su implementación, población blanco y protocolos de seguimiento que aún no han sido definidos. No se ha establecido si los resultados del NLST son aplicables a poblaciones menor con exposición a tabaco, ni tampoco los riesgos potenciales como radiación acumulada y los falsos positivos que necesitarán biopsias y/o cirugías potencialmente evitables (65).

La *American Cancer Society* (ACS), la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), el *American College of Chest Physicians* (ACCP), y la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), han desarrollado guías para la detección precoz del cáncer pulmonar. Estas guías incluyen diferentes protocolos de manejo y seguimiento dependiendo del tipo de nódulo: sólido, vidrio esmerilado y mixto (66-69).

La ACS, ACCP y ASCO recomiendan que se tome una decisión compartida con el clínico con las personas que cumplen los criterios de ingreso del NLST. La NCCN expande estos criterios para otros pacientes con más factores de riesgo (66-68). Cada país deberá evaluar la posibilidad de implementar programas de tamizaje de este tipo, el tipo de algoritmos de seguimiento utilizar y las poblaciones de riesgo a las que debe dirigirse (69).

TRATAMIENTO DEL CÁNCER PULMONAR NO CÉLULAS PEQUEÑAS

En términos muy generales el tratamiento del CPNPC se podría resumir de la siguiente manera. Etapas iniciales tratamiento quirúrgico:

- Etapa I, sólo cirugía.
- Etapas II, tratamiento quirúrgico + terapia adyuvante.
- Etapas IIIa, localmente avanzadas quimio-radioterapia de inducción en pacientes con buena capacidad funcional, en pacientes con respuesta completa, parcial o enfermedad estable, cirugía resectiva posterior.
- Etapas IIIb, quimio-radioterapia.
- Etapa IV, quimioterapia.

Esto sólo representa un resumen muy general, ya que el detalle del manejo del cáncer pulmonar escapa al objetivo de este artículo. Cada paciente debe ser analizado en su totalidad en relación a capacidad

funcional, función cardio-pulmonar, edad, comorbilidades, etapa y tipo histológico. Las decisiones terapéuticas deben ser discutidas en comités oncológicos multidisciplinares con experiencia en el complejo manejo de estos pacientes y teniendo en cuenta la mejor evidencia científica existente y las preferencias del paciente.

Describiremos a continuación algunos aspectos relevantes de los diferentes tipos de tratamientos disponibles.

CIRUGÍA

El tratamiento de elección en las etapas iniciales del cáncer pulmonar es quirúrgico (70, 71). La cirugía oncológica estándar es la lobectomía más una linfadenectomía mediastínica. En el estudio clásico de 1995 del *Lung Cancer Study Group*, la recidiva fue 20 veces mayor en pacientes sometidos a resecciones sublobares (segmentectomías o resección en cuña) versus lobectomía (72). Únicamente en pacientes con capacidad funcional limitada es aceptada una resección sublobar para preservar mayor cantidad de parénquima pulmonar (73).

Sin embargo siguiendo la experiencia inicial de autores japoneses en cánceres pequeños y de bajo grado como adenocarcinomas mínimamente invasores (74), y considerando que un 10-11% de los pacientes con CPNPC etapa I resecados desarrollarán un nuevo tumor metastático antes de 5 años (75, 76); se han comenzado a difundir las resecciones sublobares con intención curativa en pacientes en etapa I. La evidencia acumulada sugiere que las resecciones sublobares serían equivalentes a las lobectomías en términos de sobrevida en tumores menores de 2 cms y de bajo grado, T1aN0M0 (77, 78). Se ha estudiado extensamente los márgenes necesarios para poder realizar este tipo de resecciones, incluyendo citología del margen y compromiso del linfonodo segmentario (79-81). Existiendo actualmente 2 trabajos randomizados en curso en Japón y Estados Unidos que permitirán esclarecer este punto (82, 83). Otro de los pilares de la cirugía oncológica del cáncer pulmonar es realizar una linfadenectomía mediastínica (71), la que debe cumplir criterios claramente establecidos (84). La linfadenectomía no produce mayor morbi-mortalidad y permite realizar una adecuada etapificación para evaluar la necesidad de un tratamiento adyuvante (71, 85).

Sin duda uno de los mayores avances en la última década es el desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva en oncología torácica. Las primeras Lobectomías por videotoracoscopia (VTC) se realizaron hace 20 años (86, 87). Sin embargo recién en la última década se han generalizado (88). Los resultados oncológicos son absolutamente comparables a la cirugía abierta, pero con estadía operatoria más corta, menos complicaciones y mejores resultados en pacientes de edad avanzada (88-90). A modo de ejemplo en la serie de McKenna con 1100 lobectomías por VTC, la mortalidad fue de 0.8%, la morbilidad de 15%, la tasa de conversión de 2.5% y la estadía hospitalaria media de 4.8 días. La sobrevida a 5 años fue de 84.5% en etapas Ia y 70.5% en Ib (91). En nuestro país también se ha ido acumulando experiencia con esta técnica con resultados comparables (92).

Dentro de las ventajas de la lobectomía por videotoracoscopia se encuentran: disminución del dolor post-operatorio, disminución de liberación de citokinas, menor alteración de la función pulmonar, menor duración de los drenajes pleurales, menor duración de hospitalización, menor número de complicaciones, reincorporación laboral precoz y un mayor porcentaje de los pacientes recibe la dosis de quimioterapia adyuvante planificada (93-95). Recientemente además se han realizado segmentectomías regladas en CPNPC etapa I con resultados también equivalentes a los obtenidos por toracotomía (81). Por lo tanto actualmente la cirugía oncológica con técnicas mínimamente invasivas (videotoracoscopia) debe ser considerada el tratamiento estándar del CPNPC en etapas iniciales (88).

RADIOTERAPIA

En pacientes con CPNPC en etapas iniciales, pero con contraindicación quirúrgica por comorbilidades importantes la radioterapia con intención curativa es una adecuada alternativa. La dosis recomendada es de 60-70 Gy con o sin *boost* al tumor. Se requiere una adecuada planificación en un simulador para definir el volumen a tratar y evitar los efectos adversos sobre los tejidos normales. La sobrevida a 5 años con radioterapia curativa es de 10-27% (96-98). Una revisión reciente mostró una sobrevida global de 34% a 3 años pero con recidiva local de 40% (99). Con las nuevas técnicas de radioterapia como Intensidad Modulada (IMRT), se han logrado mejores resultados: respuestas sobre el 70%, sobrevidas medias de 38 meses y menores complicaciones (100).

Se están estudiando nuevas modalidades de radioterapia con promisorios resultados como la planificación con PET/CT y el uso de radioterapia estereotáctica del cuerpo o SBRT (101, 102). Esta última técnica consiste en entregar altas dosis de radiación (mayor a 100 Gy) a la zona blanco por medio de múltiples haces, lo que permite que la dosis fuera del volumen a tratar se reduzca dramáticamente, disminuyendo la toxicidad a órganos vecinos y especialmente al pulmón (102). Esta técnica es similar al *gama-knife* usado en Neuro-radiocirugía y necesita un equipamiento y preparación sofisticados. Múltiples estudios han mostrado mejores resultados que la radioterapia convencional en el control local del tumor con sobrevidas globales sobre el 50% (103).

La Radioterapia tiene además un rol fundamental en la terapia neoadyuvante de tumores etapa III en conjunto con quimioterapia, permitiendo mejores respuestas y mayor porcentaje de pacientes resecables y con respuesta patológica completa post resección (104, 105). Tiene por último una invaluable utilidad en el manejo paliativo de los pacientes con CPNPC: tratamiento de metástasis cerebrales y óseas, manejo del tumor primario y linfonodos mediastínicos en etapas avanzadas y prevención o tratamiento de la obstrucción bronquial, compromiso de órganos vecinos y síndrome de vena cava superior (106-108).

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia es el tratamiento de elección en etapas avanzadas (IV) y parte fundamental del tratamiento multimodal en etapas II y III.

En pacientes con etapas II en adelante la adición de quimioterapia luego de la cirugía, ofrece un beneficio absoluto en sobrevida de 5% (109, 110).

En pacientes con diagnóstico de etapa III-N2 pre operatorio la quimioterapia de inducción combinada a radioterapia permite disminuir el tamaño tumoral, aumentar la tasa de reseccabilidad y tratar precozmente las micrometástasis (111). En los pacientes en etapa III y buena respuesta a la quimioterapia de inducción, especialmente con “down-stage” del compromiso mediastínico de N2 a N0-N1, se han obtenido sobrevidas prolongadas al realizar una cirugía resectiva posterior (111, 112).

Las drogas de quimioterapia y las combinaciones más efectivas han sido extensamente estudiadas en múltiples estudios lo que escapa el objetivo del presente texto. En términos generales la quimioterapia con dos drogas en base a platino es la más efectiva: Cisplatino o Carboplatino más Paclitaxel, Gemcitabina, Docetaxel, Vinorelbina, Irinotecan o Pemetrexed. Los esquemas de quimioterapia a utilizar dependerán de la capacidad funcional de cada paciente, sus comorbilidades, género, tipo histológico y el perfil de toxicidad de cada droga en particular (113). En general los dobletes con platino parecen tener mejor respuesta que los con carboplatino (114). En pacientes con carcinoma escamoso la combinación de Cisplatino/Gemcitabina sería superior (114, 115). En Adenocarcinomas con Cisplatino/Pemetrexed se obtienen los mejores resultados y con la adición de bevacizumab, anticuerpo monoclonal para el receptor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), se podrían lograr mejores respuestas (116).

Sin embargo, pese a los avances en quimioterapia con el tratamiento en base a dobletes, al mejor cuidado de los pacientes y tratamiento de las complicaciones, se ha alcanzado un “plateau” en los resultados de la quimioterapia estándar con respuestas de 25-35%, tiempo de progresión de 4-6 meses, sobrevida media de 8-10 meses y porcentajes de sobrevida a 2 años de 10-15% (117).

Es en este contexto, en que los grandes avances en biología molecular producidos en los últimos años, han abierto un nuevo y promisorio campo, con enormes proyecciones a futuro en la oncología torácica (118). En la última década se han identificado múltiples oncogenes entre ellos: AKT1, ALK, BRAF, EGFR, HER2, KRAS, MEK1, MET, NRAS, PIK3CA, RET y ROS 1 (33-35, 37, 39, 117-119). La presencia de mutaciones en estos genes conformaría un tipo especial de CPNCP respondedores a nuevas drogas dirigidas a vías moleculares específicas (34, 37, 118-120).

Estas nuevas drogas son medicamentos de uso oral con un perfil de toxicidad mucho menor a la quimioterapia estándar y que han logrado excelentes resultados clínicos, por ejemplo en pacientes con mutaciones sensibles de EGFR la respuesta a los inhibidores de Tirosin Kinasa ha sido de 56 a 84% con sobrevidas media de 19.3 a 30.6 meses, resultados significativamente mejores que la quimioterapia estándar (34).

Las alteraciones genéticas están presentes en todos los tipos histológicos de CPNCP, pero son más frecuentes en adenocarcinomas (34, 39).

La frecuencia de las mutaciones más relevantes del punto de vista clínico en adenocarcinoma son: EGFR (10-35%), KRAS (10-25%), ALK-ML4 (3-7%), HER 2 2-4% y ROS1 1% (39). Otra característica importante es que estas mutaciones son mutuamente excluyentes en el 97% de los casos.

Las mutaciones de EGFR fueron las primeras descritas y han sido las más estudiadas, en Asia están presentes en un 45-50% de los pacientes con adenocarcinomas, 7% de los carcinomas de células grandes y 5% de los escamosos (39). En otras razas el porcentaje de mutaciones del EGFR en adenocarcinomas son menores, en la población caucásica es aproximadamente 24%, en afroamericanos un 20% y en la población hispanica un 17% (39). En Latinoamérica las mutaciones del EGFR se han reportado en un 33% de la población con variaciones importantes entre diferentes países; desde 19% en Argentina a 67% en Perú (121). En Chile la frecuencia de mutaciones de EGFR reportada ha sido de 22.2% (122).

Como se ha mencionado lo más relevante del punto de vista clínico, es que estas alteraciones genéticas son predictoras de la respuesta al tratamiento con las nuevas moléculas disponibles (33-35, 37, 39, 117-119, 123-126). Las mutaciones del gen de EGFR, específicamente la delección del exón 19 y la mutación L858R del exón 21, permiten predecir la respuesta al tratamiento con inhibidores de Tirosin-Kinasa como erlotinib y gefitinib (34, 35, 119, 120). Al contrario la mutación del exón T790M confiere resistencia al tratamiento con estas drogas (100). La fusión de ALK-ML4 y las alteraciones génicas de ROS 1 son predictoras de respuesta a crizotinib (123-126). La expresión elevada de ERCC1 (127) es predictor de una pobre respuesta a la terapia con platino y la mutación de KRAS, excluye mutaciones de EGFR, ALK y ROS1 y confiere un mal pronóstico a los CPNCP (128). Aparte de las drogas ya mencionadas existen varias moléculas aprobadas por la FDA para uso en CPNCP o para otras indicaciones pero con actividad en las mutaciones identificadas (Tabla 6). Próximamente serán incorporados nuevos dro-

TABLA 6. TERAPIA BLANCO PARA PACIENTES CON ALTERACIONES GENÉTICAS EN CPNCP

Alteración Genética	Drogas disponibles comercialmente
Rearreglos genéticos de ALK (fusiones)	Crizotinib
Mutaciones de EGFR	Erlotinib, gefitinib
Mutaciones de HER 2	Trastuzumab, lapatinib, pertuzumab
Mutaciones de BRAF	Vemurafenib
Amplificaciones de MET	Crizotinib
Fusión de ROS 1	Crizotinib
Fusión de RET	Vandetanib, sunitinib, sorafenib

gas como el afatinib y se están realizando múltiples estudios con nuevas moléculas (36, 120).

De esta manera, dependiendo del estudio molecular realizado, se podrá elegir la terapia más efectiva de acuerdo a las mutaciones presentes en el tumor. Este tratamiento de acuerdo a las alteraciones genéticas particulares de cada paciente es llamado terapia personalizada y sin duda en esta área se verán importantes cambios en el tratamiento del CPNPC en los próximos años.

SEGUIMIENTO

Como se mencionó, la posibilidad de desarrollar un segundo primario es de 1-2% al año en pacientes que han tenido un CPNPC (75,76). Por lo tanto es recomendable realizar en todos los pacientes un seguimiento prolongado. Pese a no existir un acuerdo claro al respecto la mayoría de las guías clínicas recomiendan realizar al menos un TAC de tórax de baja dosis anual (117).

CONCLUSIONES

El cáncer pulmonar es actualmente la primera causa de muerte por cáncer en el mundo. Su incidencia en Chile ha aumentado en forma dramática en los últimos años, similar a la ocurrido hace un par de décadas en países desarrollados, siendo esperable que se convierta en un grave

problema de salud pública en los próximos años. El cáncer pulmonar tiene una alta letalidad, por lo que disminuir el tabaquismo, principal factor de riesgo debe ser una tarea prioritaria.

Sin embargo pese a su baja sobrevida global, se han producido importantes avances en diferentes áreas en las últimas décadas. Se ha demostrado que la detección precoz mediante TAC de Tórax de baja dosis puede reducir la mortalidad por cáncer pulmonar, por lo que podrían implementarse programas de tamizaje en el futuro, detectando cánceres incipientes y potencialmente curables.

La incorporación de nuevos exámenes diagnósticos como el EBUS y el PET/CT permite una etapificación más precisa y menos invasiva. En el tratamiento quirúrgico el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, especialmente de la Videotoracoscopia han permitido obtener mejores resultados y con menos riesgo quirúrgico que la cirugía convencional. Las nuevas modalidades de radioterapia también han logrado mejores resultados con menor toxicidad. En quimioterapia se han incorporado nuevas drogas de mayor efectividad y menor perfil de toxicidad y el explosivo avance en biología molecular ha permitido el desarrollo de la terapia personalizada, que ha logrado excelentes resultados y tiene enormes proyecciones futuras.

Sin duda aún falta mucho para lograr mejorar el pronóstico del cáncer pulmonar, pero los avances descritos permiten ver con mayor optimismo el futuro de esta compleja enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cancer Statistics 2012, American Cancer Society.
2. Steliga MA, Dresler CM. Epidemiology of Lung Cancer: Smoking, Secondhand Smoke, and Genetics. *Surg Oncol Clin N Am* 20 (2011) 605–618.
3. Ochsner A, DeBakey M. Primary pulmonary malignancy; treatment by total pneumonectomy; analysis of 79 collected cases and presentation of 7 personal cases. *Surg Gynecol Obstet* 1939;68:435–51.
4. U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Smoking and health: report of the advisory committee to the Surgeon General of the Public Health Service. PHS publication number 1103. U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1964. p. 149–61.
5. Ministerio de Salud, Chile. (2012). Primer informe de Registros Poblacionales de Cáncer de Chile, quinquenio 2003-2007, [http://www.vent.cl/wpcontent/uploads/2012/04/INFORME%20RPC%20CHILE%202003-2007,%20UNIDAD%20VENT,%20DEPTO.EPIDEMIOLOGIA MINSAL,13.04.2012\(2\).pdf](http://www.vent.cl/wpcontent/uploads/2012/04/INFORME%20RPC%20CHILE%202003-2007,%20UNIDAD%20VENT,%20DEPTO.EPIDEMIOLOGIA MINSAL,13.04.2012(2).pdf)
6. Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. <http://epi.minsal.cl>
7. MINSAL http://www.minsal.gob.cl/portal/url/page/minsalcl/g_proteccion/g_tabaco/situacionenchile.html
8. Lopez AD, Collishaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tobacco Control* 1994;3:242–7.
9. Rogot E, Murray JL. Smoking and causes of death among US veterans: 16 years of observation. *Public Health Rep.* 1980; 15:213-217.
10. Lantz PM, Mendez D, Philbert MA. Radon, Smoking, and Lung Cancer: The Need to Refocus Radon Control Policy. *Am J Public Health.* 2013;103:443–447
11. Bach PB, Ginsberg RJ. Epidemiology of Lung Cancer. In *Lung Cancer*. Ed Robert J Ginsberg Pmhp Bc Decker, 2002, p1-8
12. Malefatto JP, Kasimis BS, Moran EM, Wuerker RB. The clinical significance of radiographically detected pulmonary neoplastic lesions in patients with head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1984;2:625–30.
13. U.S. Department of Health and Human Services. How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: a report of the surgeon general. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention.
14. McWilliams JE, Sanderson BJ, Harris EL, et al. Glutathione S-Transferase M1(GSTM1) deficiency and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:589–94.
15. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561–6.
16. Chin LP, Soo RA, Soon R, Ou SHI. Targeting ROS1 with Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors: A Promising Therapeutic Strategy for a Newly Defined Molecular Subset of Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2012 7(11):1625-1630.
17. Lissowska J, Foretova L, Dabek J, et al. Family history and lung cancer risk: international multicentre case-control study in Eastern and Central Europe and

- metaanalyses. *Cancer Causes Control* 2010;21:1091–104.)
18. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (Eds): World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon 2004.
 19. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 1067-1077.
 20. Stahel R, Ginsberg R, Havemann K, et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer* 1989;5:119-126
 21. Johnson BE, Grayson J, Makuch RW, et al. Ten-year survival of patients with small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy with or without irradiation. *J Clin Oncol* 8 (3): 396-401, 1990)
 22. Jänne PA, Freidlin B, Saxman S, et al.: Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America. *Cancer* 95 (7): 1528-38, 2002.
 23. Chandra V, Allen MS, Nichols FC 3rd, et al.: The role of pulmonary resection in small cell lung cancer. *Mayo Clin Proc* 81 (5): 619-24, 2006.
 24. Perry MC, Eaton WL, Probert KJ, et al.: Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 316 (15): 912-8, 1987.
 25. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al.: Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 20 (14): 3054-60, 2002.
 26. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al.: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 327 (23): 1618-24, 1992.
 27. Warde P, Payne D: Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 10 (6): 890-5, 1992.
 28. Lassen U, Osterlind K, Hansen M, et al.: Long-term survival in small-cell lung cancer: posttreatment characteristics in patients surviving 5 to 18+ years—an analysis of 1,714 consecutive patients. *J Clin Oncol* 13 (5): 1215-20, 1995
 29. Amarasekera IU, Walters JA, Wood-Baker R, et al.: Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD006849, 2008.
 30. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al.: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 341 (7): 476-84, 1999.
 31. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al.: Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 357 (7): 664-72, 2007.
 32. Goldstraw P, Crowley JJ. The International Association for the Study of Lung Cancer International staging project on lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 281-286.
 33. Pao W, Girard N: New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 12 (2): 175-80, 2011.
 34. Hirsch FR, Jänne PA, Eberhardt WE, Cappuzzo F, Thatcher N, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition in Lung Cancer: Status 2012. *J Thorac Oncol* 2013; 8(3): 373–384.
 35. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al.: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361 (10): 947-57, 2009.
 36. Janakiraman Subramanian, Thomas Regenbogen, Gayathri Nagaraj, Alex Lane, Siddhartha Devarakonda, Gongfu Zhou, and Ramaswamy Govindan Review of Ongoing Clinical Trials in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Status Report for 2012 from the ClinicalTrials.gov Web Site. *Journal of Thoracic Oncology*, 2013, ahead of print, 10.1097/JTO.0b013e318287c562
 37. Travis, W.D. et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011, 6(2): 244–285.
 38. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung: histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995;75:2844-52.
 39. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Journal of Thoracic Oncology*, 2013, ahead of print 10.1097/JTO.0b013e318290868f
 40. Mountain CF. A New International Staging System for Lung Cancer. *Chest* 1986;89:225-233
 41. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 593-602.
 42. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ et al. The IASLC lung cancer project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 694-705.
 43. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ et al. The IASLC lung cancer project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 603-612.
 44. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K et al. The IASLC lung cancer project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 686-693
 45. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K et al. The IASLC lung cancer project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706-714.
 46. Chansky K, Sculier JP, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: Prognostic Factors and Pathologic TNM Stage in Surgically Managed Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2009, 4(7):792-801.
 47. Feinstein MB, Stover D. Clinical Features of Lung Cancer. In *Lung Cancer*. Ed Robert J Ginsberg Pmhp Bc Decker, 2002, p 43-56.
 48. Pertuzé J, Aparicio R, Leiva I, Clavero JM. Cáncer bronquial. En *Aparato Respiratorio: Fisiología y Clínica*, Quinta Edición, R. Moreno y E. Cruz editores, 2008.
<http://escuela.med.puc.cl/publ/AparatoRespiratorio/Default.html>
 49. Hyde, L, Hyde, CI. *Chest* 1974; 65:299-306 / Chute CG, et al. *Cancer* 1985; 56:2107-2111.
 50. Sugarbaker DJ, DaSilva M. Diagnostic Workup of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2011; 20: 667–679.
 51. Yanagawa J, Rusch VW. Current Surgical Therapy for Stage IIIA (N2) Non-Small Cell Lung Cancer. *YSTCS* 2012, 23(4): 291–296.
 52. Robert Korst. Diagnosis and Staging. In *Lung Cancer*. Ed Robert J Ginsberg Pmhp Bc Decker, 2002, p57-69.
 53. Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA, et al.: 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 99 (23): 1753-67, 2007.
 54. Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, et al.: Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI. *Chest* 115 (3): 714-9, 1999.
 55. Dettmerbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive

Mediastinal Staging of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007;132:2025–2205

56. Darling GE, MAziak DE, Inculet RI, et al. Positron emission tomography-computed tomography compared with invasive mediastinal staging in non-small cell lung cancer: results of mediastinal staging in the early lung positron emission tomography trial. *J Thorac Oncol* 2011; 6 : 1367-1372
57. Ernst AE, Eberhardt R, Krasnik M; Herth F. Efficacy of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration of Hilar Lymph Nodes for Diagnosing and Staging Cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4: 947–950
58. Pass HI, Beer DG, Joseph S, Massion P. Biomarkers and Molecular Testing for Early Detection, Diagnosis and Therapeutic Prediction of Lung Cancer. *Thoracic Surgery Clinics* 2013; 23 (2): 211-224.
59. Li, F. et al. Malignant versus Benign Nodules at CT Screening for Lung Cancer: Comparison of Thin-Section CT Findings. *Radiology* 2004, 233(3): 793–798.
60. Godoy MCB, Naidich DP. Subsolid Pulmonary Nodules and the Spectrum of Peripheral Adenocarcinomas of the Lung: Recommended Interim Guidelines for Assessment and Management. *Radiology* 2009, 253(3): 606–622.
61. Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M. Lung Cancer Screening with Sputum Cytologic Examination, Chest Radiography, and Computed Tomography: An Update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2004;140:740-753.
62. Sabue T, Moriyama N, Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, et al. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Helical Computed Tomography: Anti-Lung Cancer Association Project. *J Clin Oncol* 2002 20:911-920
63. Henschke, C.I. et al. Screening for lung cancer: the early lung cancer action approach. *Lung Cancer* 2001, 35(2): 143–148.
64. Berg CD et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395–409.
65. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, et al. Benefits and Harms of CT Screening for Lung Cancer: A Systematic Review. *Benefits and Harms of CT Screening for Lung Cancer. JAMA*. 2012;307(22):2418-2429
66. Field JK, Smith RA, Aberle DR, Oudkerk M, Baldwin DR, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Computed Tomography Screening Workshop 2011 Report. *Journal of Thoracic Oncology* 2012, 7(1): 1–10.
67. Jacobson FL, Austin JHM, Field JK, Jett JR, Keshavjee S, et al. Development of The American Association for Thoracic Surgery guidelines for low-dose computed tomography scans to screen for lung cancer in North America. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012, 144(1): 25–32.
68. Wender R, Fontham ETH, Barrera E, Colditz GA, Church TR, et al. American Cancer Society Lung Cancer Screening Guidelines. *Ca Cancer J Clin* 2013, ahead of print doi:10.3322/caac.21172
69. Patel, V.K., 2013. A Practical Algorithmic Approach to the Diagnosis and Management of Solitary Pulmonary Nodules. *Diagnosis of Solitary Pulmonary Nodules Part 2: Pretest Probability and Algorithm. Chest*, 143(3), p.840.
70. Laurie SA, Kenneth KNG, Rosenzweig K, Ginsberg RJ. Treatment of Local and Locoregional Non-Small Cell Lung Cancer. In *Lung Cancer*. Ed Robert J Ginsberg Pmph Bc Decker, 2002, 101-119.
71. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell D, Wainer Z, Tort S. Surgery for local and locally advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD004699. DOI: 10.1002/14651858.CD004699.pub2.
72. Lung Cancer Study Group, Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of Lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;60: 615-623.
73. Donington JS, Blasberg JD. Management of Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer in High-Risk Patients. *Thorac Surg Clin* 2012; 22: 55–65.
74. Kodama K, Doi O, Higashiyama M, Yokouchi H. Intentional Limited resection for Selected Patients with T1N0M0 Non-Small-Cell Lung Cancer: a Single Institution Study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114: 347-53
75. Maeda R, Yoshida J, Hishida T, Aokage K. Late Recurrence of Non-Small Cell Lung Cancer More Than 5 Years After Complete Resection: Incidence and Clinical Implications in Patient Follow-up. *CHEST* 2010; 138(1):145–150
76. Murthy SC, Reznik SI, Ogwudu UC, Farver CF, Andrea Arrossi A, et al. Winning the Battle, Losing the War: The Noncurative “Curative” Resection for Stage I Adenocarcinoma of the Lung. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1067–74.
77. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Survival following lobectomy vs limited resection for stage I lung cancer: a meta-analysis. *British Journal of Cancer* (2005) 92, 1033 – 1037
78. R. Rami-Porta R, Tsuboi M. Sublobar resection for lung cancer. *Eur Respir J* 2009; 33: 426–435
79. Higashima M, Kodama K, Takami K, Higaki N, Nakayama T, H. Intraoperative lavage cytologic analysis of surgical margins in patients undergoing limited surgery for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:101-7.
80. Sawabata N, Ohta M, Matsumura A, Nakagawa K, Hirano H, Maeda H, Matsuda H. Optimal distance of malignant negative margin in excision of nonsmall cell lung cancer: a multicenter prospective study. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:415-20.
81. Schuchert MJ, Pettiford BL, Pennathur A, Abbas G, Awais O, et al. Anatomic segmentectomy for stage I non-small-cell lung cancer: Comparison of video-assisted thoracic surgery versus open approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009,138:1318-25.
82. National Cancer Institute in the Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 140503 trial, <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/CALGB-140503>
83. Japan Clinical Oncology Group and the West Japan Oncology Group Trial (Jpn J Clin Oncol 40:271-274, 2010.
84. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Rami Porta R, Waller D. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2006, 30(5): 787–792.
85. Allen MS, Darling GE, Pechet TTV, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: Initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 Trial. *Ann Thorac Surg*. 2006;81: 1013-20.
86. McKenna RJ. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery with mediastinal node sampling for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:879-882.
87. Walker WS, Codispoti M, Soon SY, Stamenkovic S, Carnochan F, Pugh G. Long-term outcomes following VATS lobectomy for non-small cell bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003, 23(3):397-402.
88. Shaw JP, Dembitzer FR, Wisnivesky JP, Little VR, Weiser TS, Yun J, Chin C, Swanson SJ. Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy: State of the Art and Future Directions. *Ann Thorac Surg* 2008;85:705-709.
89. Scott WJ, Allen MS, Darling G MD, Meyers B MD, Decker PA, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: A secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:976-83.
90. Cattaneo SM, Park, BJ, Wilton AS, Seshan VE, Bains MS, Downey RJ, Flores RM, Rizk N, MD, Rusch VW. Use of Video-Assisted Thoracic Surgery for Lobectomy in the Elderly Results in Fewer Complications. *Ann Thorac Surg* 2008;85:231–6
91. McKenna RJ, Houck W, Fuller CB. Video-Assisted Thoracic Surgery Lobectomy: Experience With 1,100 Cases. *Ann Thorac Surg* 2006;81:421-426.
92. Rodríguez P, Undurraga F, Santolaya R, López J. Lobectomía por VATS. *Rev Chil Enf Respir* 2012; 28: 23-28.

93. Swanson SJ, Herndon JE, D'Amico TA, Demmy TL, McKenna RJ, Green MR, Sugarbaker DJ. Video-Assisted Thoracic Surgery Lobectomy: Report of CALGB 39802 A Prospective, Multi-Institution Feasibility Study. *J Thorac Oncol* 2007; 25:4993-7.
94. Whitson BA, D'Cunha J. Video-Assisted Thoracoscopic Surgical Lobectomy: The Potential Oncological Benefit of Surgical Immunomodulation. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2010; 22(2): 113-115.
95. Yan TD, D Black, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Trials on Safety and Efficacy of Video-Assisted Thoracic Surgery Lobectomy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 27:2553-2562.
96. Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH, et al.: Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: results and implications for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24 (1): 3-9.
97. Gauden S, Ramsay J, Tripcony L: The curative treatment by radiotherapy alone of stage I non-small cell carcinoma of the lung. *Chest* 1995; 108 (5): 1278-82
98. Wisnivesky JP, Bonomi M, Henschke C, et al. Radiation therapy for the treatment of unresected stage I-II non-small cell lung cancer. *Chest* 2005;128:1461-7.
99. Qiao X, Tullgren O, Lax I, et al. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;41:1-11.
100. Bogart JA, Hodgson L, Seagren SL, et al. Phase I study of accelerated conformal radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in patients with pulmonary dysfunction: CALGB 39904. *J Clin Oncol* 2010;28:202-6.
101. Ung YC, Gu C-S, Cline K, et al. An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized trial (PET START) of FDG PET/CT in patients with stage 3 non-small cell lung cancer (NSCLC): impact of PET on radiation treatment volumes, *J Thorac Oncol* 2011; 6: S428.
102. Le QT, Loo BW, Ho A, et al. Results of a phase I dose-escalation study using single-fraction stereotactic radiotherapy for lung tumors. *J Thorac Oncol* 2006;1:802-9
103. Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, et al. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol* 2010; 95:32-40.
104. Rowell NP, O'Rourke NP: Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD002140, 2004.
105. Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al.: Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 23 (25): 5910-7, 2005.
106. Armstrong B, Perez C, Simpson J, et al. Role of irradiation in the management of superior vena cava syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:531.
107. Macbeth FR, Bolger JJ, Hopwood P. Randomized trial of palliative two-fraction versus more intensive 13-fraction radiotherapy for patients with inoperable non-small cell lung cancer and good performance status. *Clin Oncol* 1996;8:167.
108. Rosenzweig K. Palliative and Definitive Local Therapies in the Treatment of Recurrent or Metastatic Lung Cancer. In *Lung Cancer*. Ed Robert J Ginsberg Phmp Bc Decker, 2002, 71-93.
109. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al.: Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 26 (21): 3552-9, 2008.
110. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-smallcell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA)): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719-27.
111. Burdett SS, Stewart LA, Rydzewska L: Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD006157, 2007.
112. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd FA, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 379-86
113. Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, et al.: Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD004569, 2007.
114. Ardizzone A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99 (11): 847-57.
115. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al.: Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3543-51.
116. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al.: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (24): 2542-50.
117. National Comprehensive Cancer Network guidelines 2013.
118. Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature*, 2008; 455(7216): 1069-1075.
119. Tanner NT, Pastis NJ, Sherman C, Simon GR, Lewin D, Silvestri GA. The role of molecular analyses in the era of personalized therapy for advanced NSCLC. *Lung Cancer* 2012; 76(2): 131-137.
120. Mok, T.S.K. Personalized medicine in lung cancer: what we need to know. *Nature* 2011; 8(11): 661-668.
121. Arrieta O, Cardona AF, Bramuglia GF, Gallo A, Campos-Parra AD, et al. Genotyping Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Latin America. *J Thorac Oncol* 2011; 6:1955-1959
122. Aren O, Vogel C, Orellana E, Kleinmann S, Fica M, Cerdá H, Suarez C, Hurtado C. Non small cell lung cancer(NSCLC) with activating EGFR mutation in Chile. Poster presentation 14th World Conference on Lung Cancer, 2011
123. Ou SH, Kwak EL, Siwak-Tapp C, Dy J, Bergethon K, Clark JW, Camidge DR, et al. Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification. *J Thorac Oncol* 2011; 6(5):942-6.
124. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 10;30(8):863-70.
125. Chin LP, Soo RA, Soong R, Ou SH. Targeting ROS1 with anaplastic lymphoma kinase inhibitors: a promising therapeutic strategy for a newly defined molecular subset of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7(11): 1625-1630.
126. Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, Jänne PA. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *European Journal of Cancer* 2010; 46(10): 1773-1780.
127. Simon GR, Sharma S, Cantor A, Smith P, Bepler G. ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2005 Mar;127(3):978-83.
128. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, Kooistra A, Stam J, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*. 1990 Aug 30;323(9):561-5.

El autor declara no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.